



Ministero delle Attività Produttive

Direzione Generale per lo Sviluppo Produttivo e la Competitività

Ufficio Italiano Brevetti e Marchi

Ufficio G2

REC'D 09 MAR 2004

WIPO

PCT

Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per: INV. IND.

N. RM2002A000625 DEL 17.12.2002

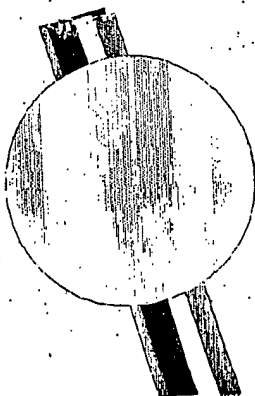


*Si dichiara che l'unita copia è conforme ai documenti originali
depositati con la domanda di brevetto sopraspecificata, i cui dati
risultano dall'accluso processo verbale di deposito.*

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

23 FEB. 2004

Roma, li



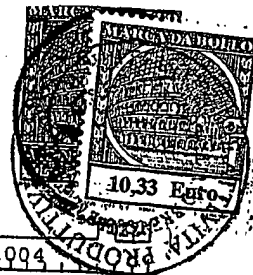
IL DIRIGENTE
Dr. A. CAPONE
IL DIRIGENTE

[Handwritten signature]

AL MINISTERO DELL'INDUSTRIA DEL COMMERCIO E DELL'ARTIGIANATO
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI - ROMA

MODULO A

DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE. DEPOSITO RISERVE, ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO



A. RICHIEDENTE (1)

SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE S.p.A.

1) Denominazione

Residenza

ROMA

codice

00885531004

2) Denominazione

Residenza

codice

B. RAPPRESENTANTE DEL RICHIEDENTE PRESSO L'U.I.B.M.

cognome nome

cod. fiscale

denominazione studio di appartenenza

via

n.

città

cap

(prov)

C. DOMICILIO ELETIVO destinatario

via Le Shakespeare, 47

n.

0047

città

Roma

cap

00144

(prov)

RM

D. TITOLO

classe proposta (sez/cl/cci)

gruppo/sottogruppo

"Derivati di guanidine variamente sostituite, loro uso come medicamenti ad attività antidiabetica e/o antiobesità".

ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO: SI ☐ NO ☒

E. INVENTORI DESIGNATI

cognome nome

SE ISTANZA: DATA

N° PROTOCOLLO

1) GIANNESSE Fabio

3) TINTI Maria Ornella

2) TASSONI Emanuela

4) PESSOTTO Pompeo

F. PRIORITÀ

nazione o organizzazione

tipo di priorità

numero di domanda

data di deposito

allegato S/R

1) NESSUNA

2)

SCIoglimento RISERVE

Data

N° Protocollo

G. CENTRO ABILITATO DI RACCOLTA COLTURE DI MICROORGANISMI, denominazione

H. ANNOTAZIONI SPECIALI

NESSUNA

DOCUMENTAZIONE ALLEGATA

N. n.

Doc. 1)

2

PROV

n. pag

139

riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare)

Doc. 2)

10

PROV

n. tav.

1

disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare)

Doc. 3)

10

RIS

lettera d'incarico, procura o riferimento procura generale

Doc. 4)

10

RIS

designazione inventore

Doc. 5)

10

RIS

documenti di priorità con traduzione in italiano

Doc. 6)

10

RIS

autorizzazione o atto di cessione

Doc. 7)

10

nominativo completo del richiedente

8) attestati di versamento, totale lire

Euro Duecentonovantuno/80

COMPILATO IL 14/11/2002

FIRMA DEL(1) RICHIEDENTE (1)

Dott. Domenico Campanelli

obbligatorio

CONTINUA S/NO SI

SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE S.p.A.

DEL PRESENTE ATTO SI RICHIEDE COPIA AUTENTICA S/NO SI

CAMERA DI COMMERCIO I.A.A. DI

ROMA

VERBALE DI DEPOSITO

NUMERO DI DOMANDA

RM 2002 A 000625

codice

58

L'anno, duemila

due

il giorno

diciassette

del mese di

dicembre

Il(1) richiedente(i) sopraindicato(i) ha(hanno) presentato a me sottoscritto la presente domanda, corredata di n. 101 fogli aggiuntivi per la concessione del brevetto sopraindicato.

I. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE

IL DEPOSITANTE



L'UFFICIALE ROGANTE

UFFICIALE ROGANTE
Silvia Albert

FOGLIO AGGIUNTIVO n. 01 di totali 02

RM 2002 A 000629
DOMANDA N. REG. A

A. RICHIEDENTE (1)

		N.B.	
<input type="checkbox"/>	Denominazione		
<input type="checkbox"/>	Residenza		codice
<input type="checkbox"/>	Denominazione		
<input type="checkbox"/>	Residenza		codice
<input type="checkbox"/>	Denominazione		
<input type="checkbox"/>	Residenza		codice
<input type="checkbox"/>	Denominazione		
<input type="checkbox"/>	Residenza		codice
<input type="checkbox"/>	Denominazione		
<input type="checkbox"/>	Residenza		codice
<input type="checkbox"/>	Denominazione		
<input type="checkbox"/>	Residenza		codice

E. INVENTORI DESIGNATI

cognome nome	cognome nome
5) BOTTA Maurizio	
6) CORELLI Federico	

F. PRIORITÀ

nazione e organizzazione	tipo di priorità	numero di domanda	data di deposito	allegato S/N	SCIOGLIMENTO RISERVE	
					Data	N° Protocollo

FIRMA DEL (1) RICHIEDENTE (1)

Dott. Domenico Campanelli

SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE S.p.A.

SPAZIO RISERVATO ALL'UFFICIO CENTRALE BREVETTI



RIASSUNTO INVENZIONE CON DISEGNO PRINCIPALE

NUMERO DOMANDA

NUMERO BREVETTO

RM 2002 A 000825

DATA DI DEPOSITO 17.12.2002

DATA DI RILASCIO

A. RICHIEDENTE (I)

Denominazione

SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE S.p.A.

Residenza

Viale Shakespeare, 47 - 00144 Roma

D. TITOLO

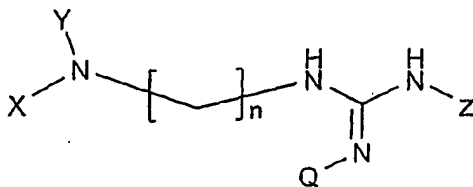
"Derivati di guanidine variamente sostituite, loro uso come medicinali ad attività antidiabetica e/o antiobesità".

Classe proposta (sez./cl./scf)

(gruppo/sottogruppo)

L. RIASSUNTO

Sono descritti composti di formula (I)



I

dove i gruppi sono come definiti nel testo, ed il loro uso come medicinali, in particolare come antidiabetici, ipolipidizzanti ed antiobesità. Detti medicinali sono utili per la profilassi e trattamento del diabete, in particolare di tipo 2 e delle sue complicanze, Sindrome X, le varie forme di insulino-resistenza, iperlipidemie e per il trattamento dell'obesità.

M. DISEGNO



La presente invenzione si riferisce a derivati di guanidine diversamente sostituite ed al loro uso come medicinali, in particolare ad attività antidiabetica e/o antiobesità.

Il diabete è una malattia largamente diffusa nel mondo ed è associata ad importanti complicanze cliniche che includono il danno macrovascolare (aterosclerosi) e microvascolare (retinopatia, nefropatia e neuropatia). Tali complicanze sono inevitabili conseguenze della malattia e costituiscono una grave minaccia alla vita e al benessere dell'individuo.

Il diabete è la 4° principale causa di morte nei paesi industrializzati ed è in rapido aumento nei paesi in via di sviluppo. Esso è associato a una varietà di anomalie come l'obesità, l'ipertensione e l'iperlipidemia. Sono note diverse forme cliniche della malattia diabetica e le più comuni sono il diabete di tipo 2 e quello di tipo 1. Il diabete di tipo 2 è caratterizzato da una riduzione della sensibilità all'azione dell'insulina (insulino-resistenza) e da una diminuzione della secrezione di insulina. Ci sono numerose conferme di implicazione dell'insulino-resistenza in molte condizioni patologiche oltre allo stesso diabete di tipo 2, come la dislipidemia, l'obesità, l'ipertensione arteriosa, ecc. L'associazione di insulino-resistenza con obesità, ipertensione e dislipidemia è nota come Sindrome X.

Farmaci utili per il trattamento del diabete di tipo 2 sono già noti.

Le sulfoniluree promuovono la secrezione di insulina da parte delle β -cellule *Diabetes Care*, 1992, 15, 737-754 e fanno aumentare il

rilascio di insulina, che *diminuisce* nel diabete di tipo 2, migliorano quindi il controllo del glucosio post-prandiale.

L'ipoglicemia è l'effetto collaterale più comune delle sulfoniluree e può essere severa e prolungata. Le sulfoniluree inoltre nel cuore
5 possono impedire la vasodilatazione in caso di ischemia e talvolta dare aritmia.

Gli inibitori dell' α -glucosidasi come l'acarbosio e il voglibosio, *Ann. Int. Med.*, 1994, 121, 928-935, mirano a risolvere il problema dell'iperglicemia post-prandiale rallentando l'assorbimento dei
10 carboidrati nell'intestino. Le sostanze sono inibitori competitivi dell' α -glucosidasi gastrointestinale, enzima che scinde l'amido e il saccarosio in monosaccaridi.

Gli inibitori dell' α -glucosidasi richiedono un aggiustamento della dose per i singoli pazienti: è necessario che la dose sia alta abbastanza
15 da rallentare la digestione nell'intestino tenue, ma anche bassa abbastanza da assicurare che la digestione sia completa prima dell'entrata dei carboidrati nell'intestino crasso (per evitare gli effetti collaterali intestinali). Il maggior effetto collaterale riportato è la flatulenza (19%), seguito dalla diarrea (3,8%).

20 Gli inibitori dell' α -glucosidasi non alleviano la produzione epatica di glucosio che è attiva lontano dai pasti, nel post-assorbimento e nel digiuno.

I tiazolidinedioni (troglitazone, pioglitazone e rosiglitazone) sono farmaci ipoglicemizzanti orali da poco tempo entrati nel mercato con notevole successo *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1994, 4, 1181-1184.

Nel 1998 il troglitazone (Rezulin) *J. Med. Chem.*, 1989, 32, 421-
5 428, ha fatturato negli USA 748 milioni di dollari, una cifra di poco inferiore al fatturato della metformina (Glucophage) che è stato di 861 milioni di dollari e colloca la metformina al primo posto fra gli antidiabetici orali nel mercato americano. I tiazolidinedioni aumentano la sensibilità dei tessuti per l'insulina e sono in grado di ridurre
10 l'iperglicemia, in parte l'iperlipidemia diabetica, e di ridurre i livelli di insulina.

La metformina, introdotta in Europa negli anni 50 e in USA nel 1994 è largamente diffusa nel trattamento del diabete di tipo 2 ed è il farmaco di elezione nella terapia del diabete di tipo 2 associato
15 all'obesità.

La metformina riduce la produzione epatica del glucosio (*Cusi and De Fronzo, Diabetes Rev* 6: 89-131, 1998 *Hundal et al., Diabetes* 49: 2063-2069, 2000) e promuove l'uptake del glucosio stimolato da insulina nel muscolo (*Galuska et al. Diabetologia* 37: 826-832, 1994;
20 *Bailey et al., N Engl J Med* 334: 574-579, 1996); *Kirpichnikov et al., Ann Intern Med* 137: 25-33, 2002). La sua azione riguarda anche il metabolismo dei lipidi attraverso la riduzione dei livelli degli acidi grassi liberi e dei trigliceridi nel sangue (*Cusi et al., J Clin Endocrinol Metab* 81: 4059-4067, 1996; *Kim et al., Diabetes* 51: 443-448, 2002).



La metformina inoltre, sarebbe in grado di restaurare la secrezione dell'insulina alterata dalla esposizione cronica agli acidi grassi o ad elevati livelli di glucosio (*Patanè et al. Diabetes* 49: 735-740, 2000) e di inibire la lipasi del tessuto adiposo stimolata da catecolamine (*Flechtner-Mors et al. Diabets Med* 16: 1000-1006, 1999).

I siti molecolari di azione della metformina rimangono tuttavia poco chiari (*Wiernsperger and Bailey, Drugs* 58: 31-39, 1999; *Hundal et al., Diabetes* 49: 2063-2069, 2000; *Musi et al., Diabetes* 51: 2074-2081, 2002; *Hawley et al, Diabetes* 51: 2420-2425, 2002).

10 Sembrerebbe che la riduzione della produzione epatica di glucosio da parte della metformina sia legata alla diminuzione dei livelli di enzimi-chiave della gluconeogenesi come la glucosio-6-fosfatasi, la fosfoenolpiruvato chinasi, la fruttosio-1,6-bifosfatasi (*Fulgencio et al., Biochem Pharmacol* 62: 439-446, 2001; *Song et al., Am*
15 *J Physiol Endocrinol Metab* 281: E275-E282, 2001) e in parte sia mediata dalla soppressione dell'ossidazione degli acidi grassi (*Perriello et al., Diabetes* 43: 920-928, 1994). Recentemente è stato riportato in letteratura un effetto della metformina sulla NOS (ossido nitrico sintetasi) (*Kumar VB et al., Life Science* 69 (23): 2789-2799, 2001), dove
20 l'effetto di diminuizione dell'assunzione di cibo viene così collegato dagli autori alla modulazione della NOS.

Resta comunque provato che, a parte meccanismi e processi, la metformina è in grado di migliorare l'utilizzo del glucosio e il profilo lipidico, riducendo quindi l'insulino-resistenza (*Bailey, Diabetes Care*

15: 755-772, 1992; Cusi and De Fronzo, *Diabetes Rev* 6: 89-131, 1998).
E' quanto risulta anche da un recente confronto della metformina con i
moderni tiazolidinedioni (Kim et al., *Diabetes* 51: 443-448, 2002;
Ciaraldi et al., *Diabetes* 51: 30-36, 2002).

5 Migliorando il profilo lipidico la metformina riduce di
conseguenza il rischio cardiovascolare, in particolare l'incidenza per
infarto del miocardio come dimostrato dallo studio UKPDS di
comparazione della metformina con le sulfoniluree e con l'insulina
(UKPDS Group, *Lancet* 352: 837-853, 1998) e inoltre la mortalità totale
10 nei pazienti diabetici obesi (O'Connor et al., *J Fam Pract* 47 Suppl 5:
S13-22, 1998).

Questo aspetto che riguarda il miglioramento del profilo lipidico è
irrinunciabile, visto che la dislipidemia nel diabete aumenta il rischio
di danno cardiovascolare e la mortalità da danno cardiovascolare
15 riguarda oltre il 50% dei pazienti diabetici (Wilson and Poulter *U Br J*
Bio Med Sci 58: 248-251, 2001). La metformina riduce l'iperglicemia del
20-30% quando è usata come monoterapia dopo il fallimento della
dieta e dell'esercizio fisico (UKPDS II, *Diabetes* 34: 793-798, 1985; De
Fronzo et al., *J Clin Endocrinol Metab* 73: 1294-1301, 1991; Howlett
20 and Balley, *Drug Saf* 20: 489-503, 1999; Ciaraldi et al., *Diabetes* 51:
30-36, 2002) e del 25% in combinazione con le sulfoniluree (Reaven et
al., *J Clin Endocrinol Metab* 74: 1020-1026, 1992). La terapia con la
metformina è limitata dal declino nel tempo della sua efficacia (Guay,
Pharmacotherapy 18: 1195-1204, 1998; Riddle, *Am J Med* 108 Suppl

6a: S15-S22, 2000); Carpentier, *Diabetes Metab Res Rev* 18 Supl 3: S70-S76, 2002).

Sono inoltre da ricordare come effetti collaterali i disturbi gastrointestinali che hanno un'incidenza elevata (circa 20%) e ne riducono la compliance.

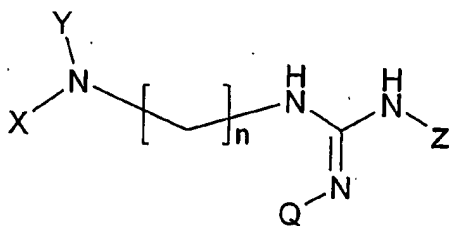
Inoltre, la Metformina non può essere usata in condizioni di controindicazione o di rischio e cautela al suo impiego come il danno renale, l'insufficienza cardiaca, il danno epatico cronico, la proteinuria, il danno vascolare periferico e il danno polmonare.

Da quanto sopra si evince che le strategie che mirano al controllo dell'omeostasi del glucosio nel diabete di tipo 2 sono tra loro diverse e corrispondono alle diverse anomalie presenti nella patologia diabetica.

È stato ora trovato che composti aventi la formula (I) sotto riportata sono attivi come ipoglicemizzanti e anoressizzanti, sono dotati di bassa tossicità, pertanto sono utili come medicinali, in particolare per il trattamento delle iperglicemie e dell'obesità.

Applicazioni preferite sono profilassi e trattamento del diabete in particolare di tipo 2 e delle sue complicanze, Sindrome X, le varie forme di insulino-resistenza e dell'obesità.

Sono oggetto della presente invenzione composti di formula (I):



I

in cui:

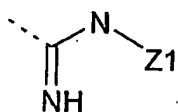
Z può essere scelto tra: H; alchile saturo o insaturo, lineare o ramificato, costituito da 1 a 7 atomi di carbonio, eventualmente
5 sostituito con alcossi e alogeni; arile o eteroarile, mono o biciclico, contenente uno o più eteroatomi scelti tra azoto, ossigeno e zolfo, eventualmente sostituito con alogeni, NO₂, OH, alchili e alcossi eventualmente sostituiti con alogeni; arialchile o eteroarilalchile, dove
10 il residuo alchilico saturo o insaturo, è costituito da 1 a 7 atomi di carbonio mono o biciclico, contenente uno o più eteroatomi scelti tra azoto, ossigeno e zolfo, eventualmente sostituito con alogeni, NO₂, OH, carbossi, alchili e alcossi eventualmente sostituiti con alogeni;

n=0-10;

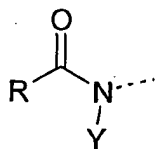
Q può essere scelto tra i gruppi Z sopra elencati;

15 X e Y possono essere uguali o diversi e possono essere scelti tra i gruppi Z sopra elencati;

inoltre X può essere un ammino-immino sostituito del tipo:



dove Z1 può essere scelto tra i gruppi Z sopra elencati;
oppure X può essere un gruppo R-CO e formare con l'azoto un
gruppo:



dove R può essere scelto tra i gruppi Z sopra elencati, oppure -OZ
o -NZ;

quando n=0, il gruppo X-N-Y può essere rimpiazzato da un H;

ed i loro sali farmacologicamente accettabili, le miscele
racemiche, i singoli enantiomeri, stereoisomeri o isomeri geometrici e
tautomeri;

con la condizione che il composto di formula (I) non sia N-(4-
amminobutil)-N'-(γ,γ -dimetilallil)guanidina metansolfonata (ST2369)
oppure N-(γ,γ -dimetilallil)guanidina metansolfonata (ST 2527).

Questi ultimi due composti (ST2369 e ST2527) sono composti
noti utili come agenti ipotensivi preparati con il procedimento descritto
in *J. Med. Chem.*, 44, 2001, 2950-2958 e in *Bioorg. Med. Chem. Letters*,
2, 1992 415-418.

È un ulteriore oggetto della presente invenzione l'uso di detti
composti di formula (I) come medicinali.

Sono un ulteriore oggetto della presente invenzione composizioni farmaceutiche che comprendono come principio attivo uno o più composti di formula (I) ed almeno un eccipiente e/o diluente farmacologicamente accettabile.

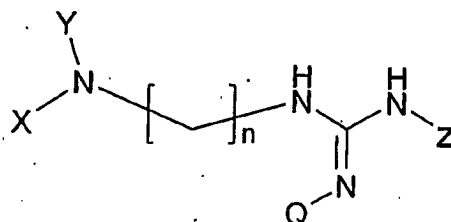
5 Nei composti di formula (I), sono preferiti i composti con il gruppo Z alchile saturo o insaturo che può comprendere da 1 a 7 atomi di carbonio e i composti nei quali Z è un arilalchile, con l'arile eventualmente sostituito con uno o più atomi di alogeno. Preferibilmente l'alchile legato all'arile a formare il gruppo arilalchile
10 è costituito da un numero di atomi di carbonio da 1 a 5.

Sono particolarmente preferiti i composti dove X e Y sono uguali a idrogeno e dove n è uguale a 4-7.

Sono particolarmente preferiti i seguenti composti:

- i. N-(6-amminoesil)-N'-(γ,γ -dimetilallil)guanidina metansolfonata
15 (ST2370);
- ii. N-(4-amminobutil)-N'-(3-fenilpropil)guanidina (ST2521);
- iii. N-(4-amminobutil)-N'-(4-fluorobenzil)guanidina dicloridrata
(ST2524);
- iv. N-allil-N'-(4-amminobutil)guanidina dicloridrata (ST2525);
- 20 v. 1,4-bis-[N-(γ,γ -dimetilallil)guanidino]-butano dimetansolfonato
(ST2526);

È un ulteriore oggetto della presente invenzione l'uso dei composti di formula (I):



I

in cui:

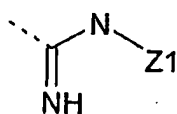
Z può essere scelto tra: H; alchile saturo o insaturo, lineare o ramificato, costituito da 1 a 7 atomi di carbonio, eventualmente
5 sostituito con alcossi e alogeni; arile o eteroarile, mono o biciclico, contenente uno o più eteroatomi scelti tra azoto, ossigeno e zolfo, eventualmente sostituito con alogeni, NO₂, OH, alchili e alcossi eventualmente sostituiti con alogeni; arialchile o eteroarilalchile, dove il residuo alchilico saturo o insaturo, è costituito da 1 a 7 atomi di
10 carbonio mono o biciclico, contenente uno o più eteroatomi scelti tra azoto, ossigeno e zolfo, eventualmente sostituito con alogeni, NO₂, OH, carbossi, alchili e alcossi eventualmente sostituiti con alogeni;

n=0-10;

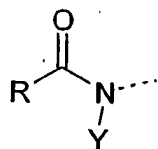
Q può essere scelto tra i gruppi Z sopra elencati;

15 X e Y possono essere uguali o diversi e possono essere scelti tra i gruppi Z sopra elencati;

inoltre X può essere un ammino-immuno sostituito del tipo:



dove Z_1 può essere scelto tra i gruppi Z sopra elencati,
oppure X può essere un gruppo R-CO e formare con l'azoto un
gruppo:



dove R può essere scelto tra i gruppi Z sopra elencati oppure -OZ
o -NZ;

quando $n=0$,

il gruppo X-N-Y può essere rimpiazzato da un H;

e i loro sali farmacologicamente accettabili, le miscele racemiche,
i singoli enantiomeri, stereoisomeri o isomeri geometrici e tautomeri,

per la preparazione di un medicamento per la profilassi ed il
trattamento delle iperglicemie, in particolare per la profilassi e il
trattamento del diabete, preferibilmente del diabete di tipo 2 e delle
sue complicanze, Sindrome X, varie forme di insulino-resistenza,
dell'obesità e delle iperlipidemie.

Sono particolarmente preferiti i seguenti composti:

- i. N-(6-amminoesil)-N'-(γ,γ -dimetilallil)guanidina
metansolfonata (ST2370);
- ii. N-(4-amminobutil)-N'-(3-fenilpropil)guanidina (ST2521);

- iii. N-(4-amminobutil)-N'-(4-fluorobenzil)guanidina dicloridrata (ST2524);
- iv. N-allil-N'-(4-amminobutil)guanidina dicloridrata (ST2525);
- v. 1,4-bis-[N-(γ,γ -dimetilallil)guanidino]-butano
5 dimetansolfonato (ST2526);
- vi. N-(4-amminobutil)-N'-(γ,γ -dimetilallil)guanidina
metansolfonata (ST2369);
- vii. N-(γ,γ -dimetilallil)guanidina metansolfonata (ST2527).

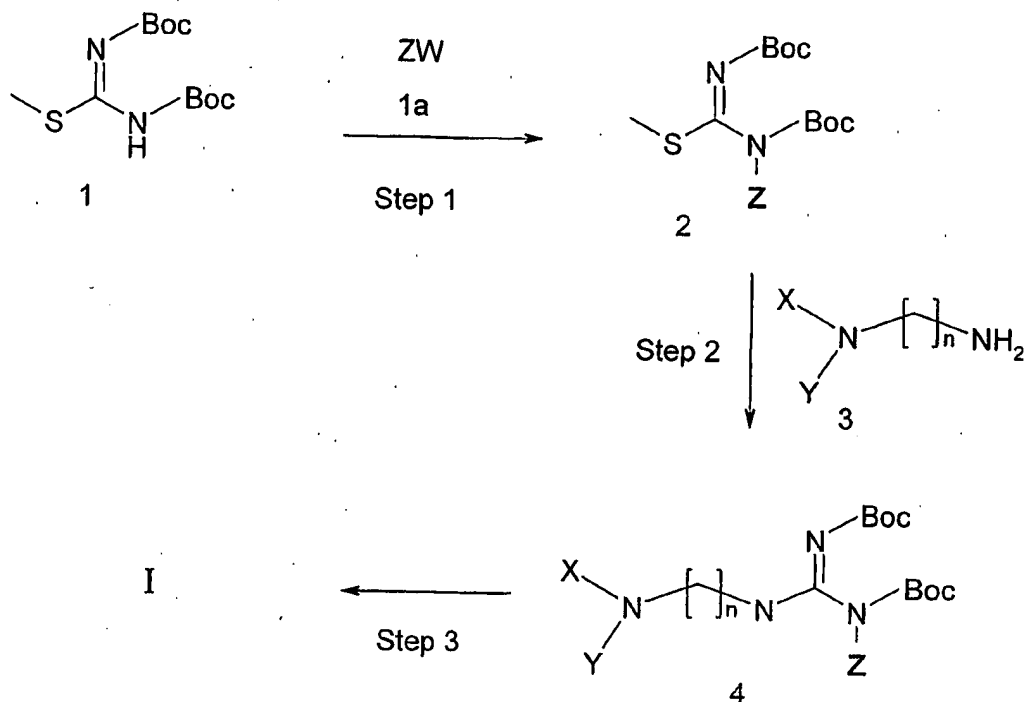
Nei composti di formula (I), sono preferiti i composti con il
10 gruppo Z alchile saturo o insaturo che può comprendere da 1 a 7
atomi di carbonio e i composti nei quali Z è un arilalchile, con l'arile
eventualmente sostituito con uno o più atomi di alogeno.
Preferibilmente l'alchile legato all'arile a formare il gruppo arilalchile
è costituito da un numero di atomi di carbonio da 1 a 5.

15 Sono particolarmente preferiti i composti dove X e Y sono
uguali a idrogeno e dove n è uguale a 4-7.

I composti di formula generale I possono essere preparati, a
partire da composti di partenza reperibili in commercio oppure
preparati secondo metodi convenzionali, utilizzando le reazioni
20 descritte nel metodo generale A e nel metodo generale B



Metodo generale A



W = gruppo uscente come alogeno, p-toluensolfonato,
5 metansolfonato

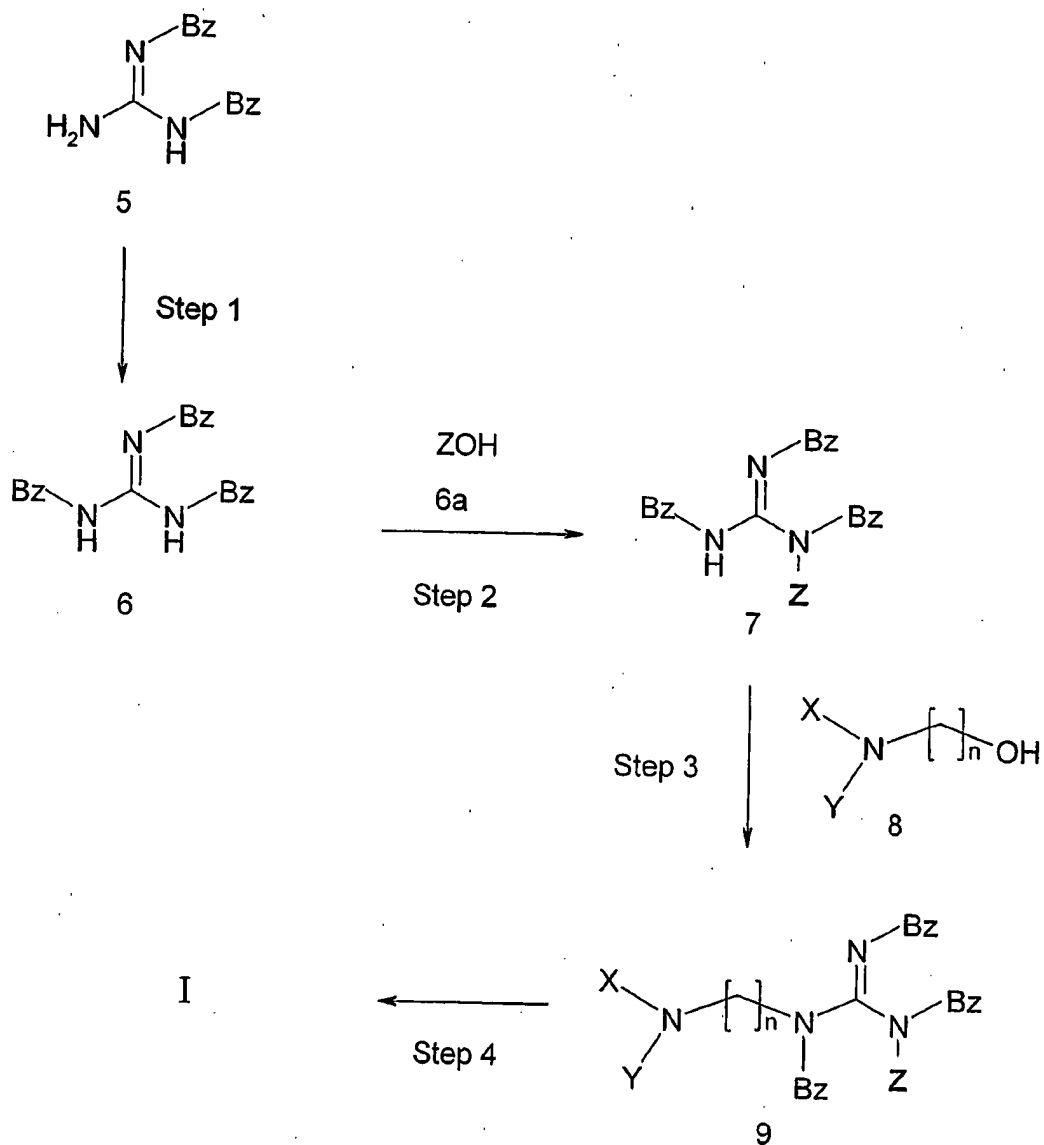
I composti di formula generale I possono essere sintetizzati secondo lo schema sopra descritto a partire dai composti di formula 1 e 1a (Step 1), in rapporto da 1:1,5 a 1:3 equivalenti, preferibilmente 1:2,4, dove W è un gruppo uscente come ad esempio
10 alogeno, p-toluensolfonato, metansolfonato, in condizioni di trasferimento di fase usando come solvente preferibilmente miscele di coppie di solventi, preferibilmente CH₂Cl₂ e Acetonitrile, in un rapporto preferibilmente di 19:1, a temperature comprese tra 5 °C e

la temperatura di ebollizione della miscela, preferibilmente a temperatura ambiente, per un tempo di reazione che può andare da 2 a 24 ore, preferibilmente 6 ore, in presenza di una quantità catalitica di un trasferitore di fase come tetrabutylammonio bromuro, e di una base organica, preferibilmente KOH, in un eccesso da 2 a 4 equivalenti, preferibilmente 2,8 equivalenti.

Nello Step 2, i composti di formula generale 2, ottenuti nello Step 1, sono fatti reagire con composti di formula generale 3, nei rapporti da 1:1 a 1:3, preferibilmente 1:1, in solventi aprotici come THF, a temperatura compresa tra 5 °C e la temperatura di ebollizione del solvente, preferibilmente 50 °C, per tempi di reazione da 1 a 6 ore, preferibilmente 3 ore, per dare composti di formula generale 4.

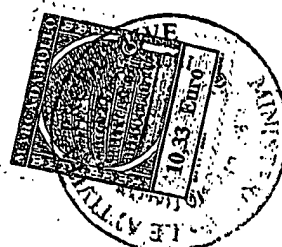
Nello Step 3, i prodotti di formula generale I sono finalmente ottenuti, come sali, per deprotezione dei composti di formula 4, per mezzo di acidi organici o inorganici, preferibilmente acido metansolfonico o acido cloridrico, in solventi come alcoli o diossano, per tempi compresi tra 1 ora e 18 ore, preferibilmente 3 - 6 ore, a temperature comprese tra 25 °C e la temperatura di riflusso del solvente, preferibilmente 55 °C o a riflusso.

Metodo generale B



I composti di formula generale I possono essere sintetizzati anche secondo il metodo generale B, a partire da composti di formula generale 5, che sono fatti reagire (Step 1) con benzilcloroformiato, in rapporto preferibilmente 1:1, in un solvente dipolare aprotico come THF, in presenza di una base, preferibilmente idruri di metalli alcalini, a temperature comprese tra -55°C e -25 °C, preferibilmente -45 °C, per 1 ora e poi a temperatura ambiente per un tempo di reazione di 12-48 ore preferibilmente 18 ore, per dare composti di formula 6.

Per reazione dei composti di formula generale 6 con un alcole di formula generale 6a, secondo le condizioni di Mitsunobu (Step 2), preferibilmente con trifenilfosfina e DIAD in THF, per tempi compresi tra 2 ore e 18 ore, preferibilmente 12 ore, a temperature comprese tra la temperatura ambiente e la temperatura di ebollizione del solvente, preferibilmente a riflusso, sono ottenuti i composti di formula 7, che per reazione con un ammino alcole di struttura generale 8 (Step 3), in cui il gruppo X può significare anche benzilossicarbonil, ancora secondo le condizioni di Mitsunobu sopra descritte, danno i composti di formula 9. La successiva deprotezione per riduzione (Step 4) in presenza di Pd/C, preferibilmente al 10%, e di cicloesene, in solventi come MeOH, a temperature comprese tra 25 °C e la temperatura di ebollizione del solvente, preferibilmente a riflusso, per tempi compresi tra 2 ore e 18 ore, preferibilmente 8 ore, fornisce i composti di formula generale I.



ESEMPIO 1

Preparazione di N-(γ,γ -dimetilallil)-N'-(6-amminoesil)guanidina metansolfonata ST2370

Preparazione dell'intermedio N,N'-bis(ter-butossicarbonil)-S- 5 metiltiurea

Il prodotto venne preparato a partire da S-metilisotiurea solfato (100 mg, 0,36 mmoli) sciolta in CH_2Cl_2 (1,5 ml) e $(\text{Boc})_2\text{O}$ (314 mg, 1,44 mmoli) e 1,44 ml di NaHCO_3 sol. sat. come riportato in *J. Med. Chem.* **1993**, 36, 2956-2963. La miscela di reazione venne
10 lasciata sotto agitazione a temperatura ambiente per 18 ore. Al termine di questo tempo alla miscela di reazione venne aggiunto CH_2Cl_2 (2 ml) la fase organica venne separata dalla fase acquosa e la fase acquosa venne estratta con CH_2Cl_2 . Le frazioni organiche riunite, vennero lavate con NaCl s.s. e seccate su Na_2SO_4 anidro. Il
15 residuo venne purificato per cromatografica su gel di silice usando come eluente AcOEt /Etere propilico 1:3 per dare 105 mg di prodotto come solido bianco (resa 100 %). Dati analitici come riportati in letteratura.

Preparazione dell'intermedio N-(γ,γ -dimetilallil)-N,N'-bis(ter- 20 butossicarbonil)-S-metiltiurea

Metodo A, Step 1

Il prodotto venne preparato aggiungendo goccia a goccia ad una sospensione di KOH (56 mg, 1,00 mmoli) e $(n\text{-Bu})_4\text{NBr}$ (23 mg, 0,07 mmoli) in 6 ml di $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{CN}$ 19:1 (soluzione A) una

soluzione di N,N'-bis(ter-butossicarbonil)-S-metiltiourea (105 mg, 0,36 mmoli) sciolta in 4 ml della soluzione A. La miscela di reazione venne lasciata sotto agitazione per 15 min, dopodichè venne aggiunto nell'arco di un'ora il prenil bromuro (99 mg, 0,86 mmoli) 5 sciolto in 20 ml di soluzione A. La reazione venne lasciata sotto agitazione per 6 ore a temperatura ambiente.

La soluzione venne diluita con acqua fredda, le due fasi vennero separate e la fase acquosa venne estratta con CH₂Cl₂, le fasi organiche riunite vennero lavate con NaCl s.s. e seccate su Na₂SO₄ 10 anidro. Dopo evaporazione sotto vuoto del solvente il residuo venne purificato per cromatografica su gel di silice usando come eluente Etere propilico/AcOEt 10:1, per dare 129 mg di prodotto come olio giallo, (resa 100 %). IR (CHCl₃) ν 1720, 1620 cm⁻¹, ¹H-NMR (CDCl₃) δ 5,26 (1H, m), 4,12 (2H, d, J = 6.5 Hz), 2,36 (3H, s), 1,71, 1,66 (3H 15 ognuno), 1,50, 1,46 (9H ognuno).

Preparazione dell'intermedio 4-[N²,N³-bis(ter-butossicarbonil)-N³-(γ,γ -dimetilallil)-guanidino]-1-amminoesano

Metodo A, Step 2

Una soluzione di N-(γ,γ -dimetilallil)-N,N'-bis(ter-butossicarbonil)-S-metiltiourea (129 mg, 0,36 mmoli) in THF (1,6 ml) 20 venne fatta gocciolare in una soluzione di 1,6-diamminoesano (151 mg, 1,3 mmoli) in 1 ml di THF. La reazione venne portata e mantenuta a 50 °C per 3 ore. La miscela di reazione venne concentrata a pressione ridotta e il residuo sciolto in una miscela

CHCl₃ / NaHCO₃ 10%; le due fasi vennero separate e la fase acquosa estratta con CHCl₃. Le fasi organiche riunite vennero seccate su Na₂SO₄ anidro. Dopo evaporazione del solvente sotto vuoto il residuo venne purificato per cromatografia usando come eluente CHCl₃/NEt₃ 5% per dare 154 mg di prodotto come solido bianco vetroso (resa 100 %). IR (CHCl₃) ν 3250, 1720, 1624 cm⁻¹, ¹H-NMR(CDCl₃) δ 5.15 (1H, t, *J* = 7,1 Hz); 4.20 (2H, d, *J* = 7,1 Hz); 3.25, 2.80 (2H ognuno, *J* = 6,7 Hz); 1.7-1.3 (8H, m); 1.70, 1.66 (3H ognuno); 1.50, 1.46 (9H ognuno).

10 Preparazione N-(γ,γ -dimetilallil)-N'-(6-amminoesil)guanidina metansolfonata (ST2370)

Metodo A, Step 3

Il prodotto venne preparato a partire da 4-[N²,N³-bis(*tert*-butossicarbonil-N³-(γ,γ -dimetilallil)-guanidino]-1-amminoesano (154 mg, 0.36 mmoli) sciolto in una soluzione di acido metansolfonico (34,8 mg, 23,5 μ L, 0,36 mmoli) in diossano anidro (10 ml); la soluzione ottenuta venne lasciata a riflusso in atmosfera di N₂ per 3 ore. La soluzione venne raffreddata e concentrata sotto vuoto fino a secchezza, il solido amorfo giallo-bruno ottenuto venne lavato con etere etilico fornendo 60 mg di prodotto come solido amorfo gommoso (resa 52 %). ¹H-NMR(CD₃OD) δ 5.20-5.29 (1H, m), 3.75-3.95 (2H, dd); 3.11-3.24 (4H, m), 2.88-2.99 (4H, m), 2.68 (s, 3H), 1.67-1.86 (6H, m), 1.39-1.49 (4H, m).

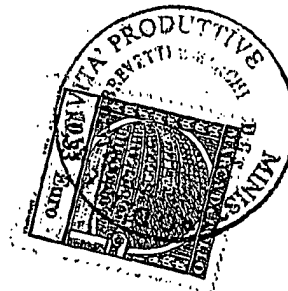
ESEMPIO 2

Preparazione di N-(4-amminobutil)-N'-(3-fenilpropil)guanidina
ST2521

Metodo B, Step 1

5 Preparazione dell'intermedio N,N',N''-
tris(benzilossicarbonil)guanidina

Il prodotto venne preparato come descritto in *J.O.C.*, **1998**, 63
(23), 8432-8439 a partire da una soluzione di N,N'-
bis(benzilossicarbonil)guanidina (preparata come descritto in *J.O.C.*,
10 **1998**, 63 (23), 8432-8439), (3 g, 9,17 mmoli) in THF anidro che
venne portata a $T = -45^{\circ}\text{C}$, dopodichè venne aggiunto a piccole
porzioni NaH (60 % in olio minerale, 728 mg, 18,1 mmoli). La
sospensione venne mantenuta a $T = -45^{\circ}\text{C}$ per 1 ora dopodichè
venne aggiunto il benzilcloroformiato (1,55 g, 9,17 mmoli) e la
15 sospensione venne riportata a temperatura ambiente in atmosfera di
 N_2 e lasciata sotto agitazione per 18 ore. La miscela venne
concentrata a pressione ridotta, quindi venne diluita con CH_2Cl_2 ed
 H_2O ; le due fasi vennero separate, la fase organica venne lavata con
HCl 1N, NaCl s.s. e seccata su Na_2SO_4 anidro. Il grezzo di reazione
20 venne purificato per cromatografia su gel di silice usando come
eluente CH_2Cl_2 / Et_2O , per dare 810 mg di prodotto (resa 19 %). Dati
analitici come riportati in letteratura.



Preparazione dell'intermedio N-(cinnamil)-N,N',N''-tris
(benzilossicarbonil)guanidina

Metodo B, Step 2

Il prodotto venne preparato da N,N',N''-
5 tris(benzilossicarbonil)guanidina (810 mg, 1,75 mmoli) che venne
solubilizzato in THF anidro (12 ml), alla soluzione vennero aggiunti
PPh₃ (298 mg, 1,14 mmoli) e l'alcol cinnamico (140 mg, 1,05 mmoli).
La miscela di reazione venne portata a 0 °C e venne aggiunto a
piccole porzioni il DIAD (227 mg, 1,14 mmoli). Finita l'aggiunta la
10 soluzione venne portata e mantenuta a riflusso per 12 ore. La
reazione venne prima concentrata a pressione ridotta e poi diluita
con CHCl₃ e H₂O. Le due fasi vennero separate, la fase organica
venne lavata con NaCl s.s. e seccata su Na₂SO₄ anidro. Dopo
purificazione del residuo per cromatografica su gel di silice usando
15 come eluente Etere propilico/AcOEt 4/1, si ottennero 443 mg di
prodotto come olio giallo (resa 74 %). IR (CHCl₃) ν 1760, 1712, 1655,
1615 cm⁻¹, ¹H-NMR (CDCl₃) δ 11,11 (brs, 1H); 7,39-7,30 (m, 20H);
6,58 (d, 1H, J = 15,8 Hz); 6,30 (dd, 1H, J^1 = 15,7 Hz, J^2 = 6,3 Hz);
5,17 (s, 6H); 4,68 (d, 2H, J = 6,2 Hz).

20 Preparazione N-(4-amminobutil)-N'-(cinnamil)-N,N',N'',N'''-
tetra(benzilossicarbonil)guanidina

Metodo B, Step 3

Ad una soluzione di N-(cinnamil)-N,N',N''-
tris(benzilossicarbonil)guanidina (443 mg, 0,767 mmoli) in THF

anidro (6 ml) vennero aggiunti PPh_3 (301 mg, 1,15 mmoli) e 4-(N-benzilossicarbonil)amminobutanolo (223 mg, 0,998 mmoli). La miscela di reazione venne portata a 0 °C e venne aggiunto goccia a goccia il DIAD (232 mg, 1,15 mmoli). Terminata l'aggiunta la
5 reazione venne lasciata a riflusso per 12 ore. La reazione venne prima concentrata a pressione ridotta e poi diluita con CH_3Cl e H_2O , la fase organica separata da quella acquosa venne lavata con NaCl s.s. e seccata su Na_2SO_4 anidro. Dopo evaporazione del solvente sotto vuoto il residuo venne purificato per cromatografia usando
10 come eluente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$ 98:2. Vennero ottenuti 176 mg di prodotto come olio giallo (resa 29 %). IR (CHCl_3) ν 1766, 1722, 1655, 1633 cm^{-1} , $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) 7,32-7,22 (m, 25H); 6,41 (d, 1H, $J = 15,8$ Hz); 6,16 (dd, 1H, $J^1 = 15,8$ Hz, $J^2 = 6,6$ Hz); 5,07-4,96 (m, 8H); 4,23 (d, 2H, $J = 6,6$ Hz); 3,47 (t, 2H, $J = 6,7$ Hz); 2,97 (t, 2H, $J =$
15 6,1 Hz); 1,47-1,33 (m, 4H).

Preparazione di N-(4-amminobutil)-N'-(3-fenilpropil)guanidina
(ST2521)

Metodo B, Step 4

Il prodotto venne preparato per riduzione di N-(4-amminobutil)-
20 N'-(cinnamil)-N,N',N'',N'''-tetra(benzilossicarbonil)guanidina (176 mg, 0,225 mmoli) solubilizzata in MeOH anidro (20 ml), con Pd/C al 10% (215 mg) e cicloesene (347 mg, 4,5 mmoli). La miscela di reazione venne portata e mantenuta a riflusso per 8 ore. Al termine di questo tempo la miscela di reazione venne filtrata su celite e lavata.

abbondantemente con MeOH. Il filtrato venne concentrato sotto vuoto fino a secchezza per dare 49 mg di prodotto solido vetroso (resa 87,6 %). $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 7.23-7.18 (5H, m), 3.26-3.13 (4H, m), 2.61 (2H, t), 1.90-1.24 (8H, m).

5 **ESEMPIO 3**

Preparazione di N-(4-amminobutil)-N'-(4-fluorobenzil)guanidina dicloridrata ST2524

Metodo A

10 Preparazione dell'intermedio N-4-fluorobenzil-N,N'-bis
(ter-butossicarbonil)-S-metiltiourea

Il prodotto venne preparato a partire da N,N'-bis(ter-butossicarbonil)-S-metiltiourea (400 mg, 1,37 mmoli), p-fluoro benzilbromuro (616 mg, 3,3 mmoli) con tetrabutylammonio bromuro (82 mg, 0,256 mmoli) e KOH (220 mg, 3,93 mmoli) in $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{CN}$ 15 19/1 (45 ml) utilizzando la stessa procedura descritta per la sintesi di N-(γ,γ -dimetilallil)-N,N'-bis(ter-butossicarbonil)-S-metiltiourea nell'esempio 1. Si ottennero 469 mg di solido bianco amorfo (resa 86 %). P.f. 156-158 °C; IR (CHCl_3) ν 1720, 1625, $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,21 (2H, t); 7,05 (2H, t); 4,76 (2H, s); 1,48-1,54 (s, 9H ognuno).

20 Preparazione dell'intermedio 4-[N²,N³-bis(ter-butossicarbonil)-N³-(4-fluorobenzil)-guanidino]-1-amminobutano

Il prodotto venne preparato a partire da N-4-fluorobenzil-N,N'-bis (ter-butossicarbonil)-S-metiltiourea (468 mg, 1,178 mmoli), 1,4-

diamminobutano (105 mg, 3,07 mmoli) in 7 ml di THF utilizzando la procedura descritta per la sintesi di 4-[N²,N³-bis(ter-butossicarbonil)-N³-(γ,γ -dimetilallil)-guanidino]-1-amminoesano nell'esempio 1. Si ottennero 116 mg di prodotto come olio giallo (resa 22 %). IR (CHCl₃)
5 v 3260, 1720, 1632 cm⁻¹, ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7,16 (2H, t); 6,84 (2H, t); 4,67 (2H, s); 2,90 (2H, t); 2,44 (2H, t), 1,35-1,19 (22H, m).

Preparazione di N-(4-amminobutil-N'-(4-fluorobenzil)guanidina dicloridrata (ST2524)

Il prodotto venne preparato a partire da 4-[N²,N³-bis(ter-butossicarbonil)-N³-(4-fluorobenzil)-guanidino]-1-amminobutano
10 (116 mg, 0,26 mmoli) solubilizzato in EtOH (1,5 ml). Ogni 2 ore venne aggiunto 1 ml di HCl 12 N; dopo 4 ore, la soluzione venne lasciata per 15 min a temperatura ambiente, poi venne portata e mantenuta a T = 55 °C per 6 ore. La soluzione venne concentrata a
15 pressione ridotta e la fase acquosa rimasta venne lavata con CH₂Cl₂ ed AcOEt. La fase acquosa venne concentrata sotto vuoto fino a secchezza fornendo 46 mg di prodotto come olio giallo (resa 57 %). ¹H-NMR (CD₃OD) δ 7,31-7,24 (2H, m), 7,03-7,12 (2H, m), 4,34 (2H, s), 3,26 (2H, t), 3,17 (2H, t), 1,58-1,53 (2H, m).



ESEMPIO 4

Preparazione di N-allil-N'-(4-amminobutil)guanidina dicloridrata ST2525

Metodo A

5 Preparazione dell'intermedio N-allil-N,N'-bis (ter-
butossicarbonil)-S-metiltiourea

Il prodotto venne preparato a partire da N,N'-bis(ter-butossicarbonil)-S-metiltiourea, (1,5 g, 5,1 mmoli), allilbromuro distillato (1,48 mg, 12,37 mmoli), tetrabutylammonio bromuro (309 mg, 0,57 mmoli), KOH (825 mg, 14,73 mmoli) in CH₂Cl₂/CH₃CN 19/1, 99 ml, utilizzando la procedura di sintesi usata per la preparazione di N-(γ,γ-dimetilallil)-N,N'-bis(ter-butossicarbonil)-S-metiltiourea nell'esempio 1. Si ottennero 950 mg di prodotto come solido bianco (resa 55 %). P.f. 38-40 °C; IR (CHCl₃) ν 1720, 1618 cm⁻¹;
10 ¹H-NMR (CDCl₃) δ 5,92- 5,76 (1H, m), 5,29-5,12 (2H, m), 4,09 (2H,d), 2,34 (3H, s), 1,47-1,43 (9H ognuno).

Preparazione dell'intermedio 4-[N²,N³-bis(ter-butossicarbonil)- N³-(allil)-guanidino]-1-amminobutano

Il prodotto venne preparato da N-allil-N,N'-bis (ter-butossicarbonil)-S-metiltiourea (950 mg, 2,8 mmoli), 1,4
20 diamminobutano (657 mg, 7,54 mmoli) in THF (22 ml) secondo la procedura descritta nell'esempio 1. Si ottennero 322 mg di prodotto come olio (resa 32,5%); IR (CHCl₃) ν 3256, 1720, 1618 cm⁻¹, ¹H-NMR

(CDCl₃) δ 5,80-5,72 (1H, m); 5,17-5,04 (2H, m); 4,18 (2H, d); 3,15 (2H, t, J = 6,6 Hz); 2,66 (2H; t, J = 6,6 Hz); 1,65-1,50 (4H, m); 1,42-1,40 (9H ognuno).

5 Preparazione di N-allil-N'-(4-amminobutil)guanidina dicloridrata
(ST2525)

Il prodotto venne preparato da 4-[N²,N³-bis(ter-butossicarbonil)-N³-(allil)-guanidina]-1-amminobutano (322 mg, 0,91 mmoli) in EtOH (3 ml) e HCl 12 N (3 ml) utilizzando la stessa procedura descritta per la sintesi di ST2524 riportata nell'esempio 3.
10 Si ottennero 63 mg di prodotto come olio giallo (resa 28,4 %). ¹H-NMR (CD₃OD) δ 5,93-5,80 (1H, m); 3,86 (2H,d), 3,29-3,24 (2H, m), 3,05-2,90 (2H, m), 1,85-1,60 (4H, m).

ESEMPIO 5

15 Preparazione di 1,4-bis-[N-(γ,γ-dimetilallil)guanidino]-butano
dimetansolfonato ST2526

Metodo A

Preparazione dell'intermedio 1,4-bis-[[N²,N³-bis(ter-butossicarbonil)N³-(γ,γ-dimetilallil)guanidino]-butano

Il prodotto venne preparato a partire da N-(γ,γ-dimetilallil)-N,N'-bis(ter-butossicarbonil)-S-metiltiourea (493 mg, 1,37 mmoli) e 1,4
20 diamminobutano (48,2 mg, 0,55 mmoli) in THF (1,23 ml) come descritto nella preparazione di 4-[N²,N³-bis(ter-butossicarbonil)-N³-(γ,γ-dimetilallil)-guanidino]-1-amminoesano dell'esempio 1. Si ottennero 195 mg di prodotto come olio incolore (resa 50,2 %). IR

(CHCl₃) ν 1724, 1610 cm⁻¹, ¹H NMR (CDCl₃): δ 5.15 (2H, t, J = 6.3 Hz), 4.22 (4H, d, J = 6.9 Hz), 3.22 (4H, m), 1.66 (12H, d, J = 4.7 Hz), 1.58 (4H, m), 1.48 (18H, s), 1.39 (18H, s).

Preparazione di 1,4-bis-[N-(γ,γ -dimetilallil)guanidino]-butano
5 dimetansolfonato (ST2526)

Il prodotto venne preparato a partire da 1,4-Bis-[[N²,N³-bis(ter-
butossicarbonil)-N³-(γ,γ -dimetilallil)guanidino]-butano (195 mg,
0,276 mmoli), preparato come sopra descritto, e acido
metansolfonico (53 mg, 0,552 mmoli) in diossano (11 ml), come
10 descritto nella preparazione di ST2370 riportata nell'esempio 1. Si
ottennero 109 mg di prodotto come olio giallo (resa 78,9 %). ¹H-NMR
(CD₃OD) 5,31(2H, m), 3,61 (4H,m), 3,26 (4H, m), 2,72 (6H, s), 1,91-
1,72 (12H, m).

ESEMPIO 6

15 Attività ipoglicemizzante ed anoressica di composti guanidinici.

Mutazioni negli animali da laboratorio hanno permesso di
sviluppare dei modelli che presentano il diabete non-
insulinodipendente associato all'obesità, all'iperlipidemia e
all'insulino-resistenza e che permettono di testare l'efficacia di nuovi
20 composti antidiabetici (*Reed and Scribner, Diabetes, obesity and
metabolism* 1: 75 - 86, 1999).

Modelli di topo geneticamente diabetico largamente utilizzati in
questi studi sono il topo ob/ob ed il topo db/db.

La base genetica di questi modelli è un difetto nel gene della leptina (topo ob/ob) o del recettore della leptina (topo db/db), che determina leptino-resistenza e comporta iperfagia, obesità, iperinsulinemia e insulino-resistenza, con successivi sintomi di
5 insufficiente secrezione insulare ed iperglicemia (*Hummel et al., Science 153: 1127-1128, 1996; Coleman, Diabetologia 14: 141-148, 1978; Kodama et al., Diabetologia 37: 739 - 744, 1994; Zhang et al., Nature 372: 425-432, 1994; Halaas et al., Science 269: 543-546, 1995; Chen et al., Cell 84: 491 - 495, 1996*).

10 Poiché l'iperglicemia è accompagnata da obesità e insulino-resistenza, i topi ob/ob e db/db hanno caratteristiche che li avvicinano al diabete di tipo 2 dell'uomo.

I topi C57BL/KsJ db/db usati negli esperimenti sotto riportati, vennero forniti dalla Jackson Lab (via Ch. River).

15 I dati della letteratura (*Meglsson et al., J Pharmacol Exp Ther 266: 1454-1462, 1993*) indicano che la dose orale di Metformina di 900 mg/Kg/die è efficace nel ridurre del 50% l'iperglicemia del topo KKAY, un modello di diabete genetico, obeso, iperinsulinemico e iperglicemico simile al topo db/db e ob/ob.

20 In esperimenti di laboratorio è stato osservato che la dose orale di 600 mg/Kg/die di metformina è efficace nel ridurre del 22% l'iperglicemia del topo ob/ob.



Dalla letteratura inoltre risulta che la DL₅₀ della Metformina nel ratto è di 300 mg/Kg per la via sottocutanea e di 1000 mg/Kg per la via orale (The Merck Index 12th ed., page 1014).

In base a queste informazioni vennero somministrati ai topi db/db dell'esperimento, in condizioni ambientali standard e a dieta normale (4 RF 21, Mucedola) la metformina alla dose di 100 mg/Kg ed i composti secondo l'invenzione alla dose di 25 mg/Kg, per via sottocutanea, 2 volte al giorno per 4 giorni.

Al quinto giorno in condizioni di post-assorbimento (digiuno ore 9,00-16,00) e a 7 ore dall'ultimo trattamento venne prelevato il sangue dalla vena caudale per il monitoraggio della glicemia.

A titolo di esempio si riportano i risultati relativi al composto secondo l'invenzione ST2370 che mostrò alla dose sperimentale usata un'attività ipoglicemizzante significativa, che non venne osservata invece dopo la somministrazione della Metformina a dosi quattro volte maggiori (Tab. 1).

Inoltre i composti secondo l'invenzione si sono rivelati in grado di ridurre l'uptake del cibo e dell'acqua, come risulta dai dati relativi ai composti ST2370 e ST2369 riportati a titolo di esempio (Tab. 2).

Tabella 1

5 Livelli di Glucosio nei topi maschi db/db trattati con i prodotti per via sottocutanea due volte al giorno (ore 8,30 e 17,30) per 4 giorni, in condizioni di post-assorbimento (digiuno dalle 8,00 alle 17,30) e a 8 ore dall'ultimo trattamento. Variazione (%) vs il Controllo.

Gruppi	Dose mg/Kg	Glucosio %
CTR	--	100
Metformina	100	104
ST2370	25	69 □

Numero dei casi per gruppo: 4.

Test 't' di Student: □ indica $P < 0,05$ vs. il Controllo.

10

Tabella 2

Consumo di Acqua e Mangime dei topi maschi db/db trattati con i prodotti per via sottocutanea, due volte al giorno (ore 8,30 e 17,30) per 4 giorni. Variazione (%) vs il Controllo.

Gruppi	Dose mg/Kg	Mangime %	Acqua %
CTR	--	100	100
Metformina	100	119	113
ST2369	25	63	47
ST2370	25	81	47

15

Numero dei casi per gruppo: 4 (unica gabbia).

Sono oggetto della presente invenzione composizioni farmaceutiche comprendenti come principio attivo almeno un composto di formula (I), da solo o in associazione con uno o più composti di formula (I), oppure, detto composto o detti composti di formula (I) in associazione con altri principi attivi utili nel trattamento delle patologie indicate nella presente invenzione, ad esempio altri prodotti con attività ipoglicemizzante e ipolipidemizzante; anche in forme di dosaggio separate o in forme adatte a terapie combinate. Il principio attivo secondo la presente invenzione sarà in miscela con opportuni veicoli e/o eccipienti di comune uso in tecnica farmaceutica, come ad esempio descritto in "Remington's Pharmaceutical Sciences Handbook", ultima edizione. Le composizioni secondo la presente invenzione conterranno una quantità terapeuticamente efficace del principio attivo. I dosaggi saranno determinati dall'esperto del settore, ad esempio il clinico o il medico curante a seconda del tipo di patologia da trattare e le condizioni del paziente, oppure in concomitanza con la somministrazione di altri principi attivi. A titolo di esempio si possono indicare dosaggi compresi fra 0,1 e 4000 mg/die, preferibilmente da 100-3000 mg/die.

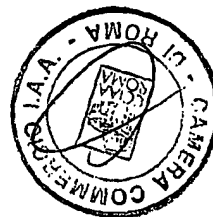
Esempi di composizioni farmaceutiche sono quelle che permettono la somministrazione per via orale o parenterale, per via endovenosa, intramuscolare, sottocutanea, transdermica. Composizioni farmaceutiche adatte allo scopo sono compresse, capsule, rigide o molli, polveri, soluzioni, sospensioni, sciroppi,

forme solide per preparazioni liquide estemporanee. Composizioni per somministrazione parenterale sono ad esempio tutte le forme iniettabili per intramuscolo, endovena, sottocute, sotto forma di soluzioni, sospensioni, emulsioni. Vanno anche menzionate le s formulazioni liposomiali. Sono anche comprese le forme a cessione controllata del principio attivo, sia come somministrazione orale, compresse rivestite con opportuni strati, polveri microincapsulate, complessi con ciclodestrine, forme deposito, ad esempio sottocute, come iniezioni deposito o impianti.

10

SIGMA TAU
IND. FARM. RIUNITE S.p.A.
Viale Shakespeare, 47
00144 ROMA

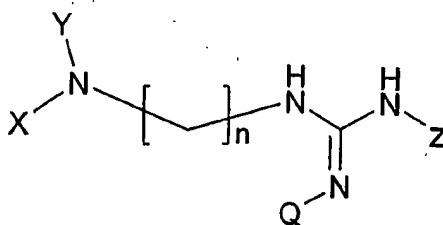
Damprell



RIVENDICAZIONI

1. Composti di formula (I):

RM 2002 A 000625



I

5 in cui:

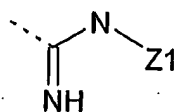
10 Z può essere scelto tra: H; alchile saturo o insaturo, lineare o
ramificato, costituito da 1 a 7 atomi di carbonio, eventualmente
sostituito con alcossi e alogeni; arile o eteroarile, mono o biciclico,
contenente uno o più eteroatomi scelti tra azoto, ossigeno e zolfo,
eventualmente sostituito con alogeni, NO₂, OH, alchili e alcossi
eventualmente sostituiti con alogeni; arialchile o eteroarilalchile,
dove il residuo alchilico saturo o insaturo, è costituito da 1 a 7
atomi di carbonio mono o biciclico, contenente uno o più
eteroatomi scelti tra azoto, ossigeno e zolfo, eventualmente
15 sostituito con alogeni, NO₂, OH, carbossi, alchili e alcossi
eventualmente sostituiti con alogeni;

n=0-10;

Q può essere scelto tra i gruppi Z sopra elencati;

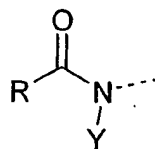
X e Y possono essere uguali o diversi e possono essere scelti tra i gruppi Z sopra elencati;

inoltre X può essere un ammino-immino sostituito del tipo:



dove Z1 può essere scelto tra i gruppi Z sopra elencati;

oppure X può essere un gruppo R-CO e formare con l'azoto un gruppo:



dove R può essere scelto tra i gruppi Z sopra elencati oppure -OZ o -NZ;

quando n=0, il gruppo X-N-Y può essere rimpiazzato da un H;

ed i loro sali farmacologicamente accettabili, le miscele racemiche, i singoli enantiomeri, stereoisomeri o isomeri geometrici e tautomeri;

con la condizione che il composto di formula (I) non sia N-(4-amminobutil)-N'-(γ,γ -dimetilallil)guanidina metansolfonata

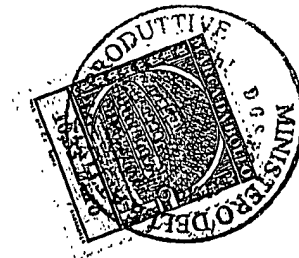
(ST2369) oppure N-(γ,γ -dimetilallil)guanidina metansolfonata (ST 2527).

2. Composti secondo la rivendicazione 1, in cui il gruppo Z è un alchile saturo o insaturo che può comprendere da 1 a 7 atomi di carbonio.

3. Composti secondo la rivendicazione 1, in cui il gruppo Z è un arilalchile, con l'arile eventualmente sostituito con uno o più atomi di alogeno, in cui preferibilmente l'alchile legato all'arile a formare il gruppo arilalchile è costituito da un numero di atomi di carbonio da 1 a 5.
4. Composti secondo la rivendicazione 1, in cui X e Y sono uguali a idrogeno ed n è uguale a 4-7.
5. Composto secondo la rivendicazione 1, scelto nel gruppo consistente di:
 - i. N-(6-amminoesil)-N'-(γ,γ -dimetilallil)guanidina metansolfonata (ST2370);
 - ii. N-(4-amminobutil)-N'-(3-fenilpropil)guanidina (ST2521);
 - iii. N-(4-amminobutil)-N'-(4-fluorobenzil)guanidina dicloridrata (ST2524);
 - iv. N-allil-N'-(4-amminobutil)guanidina dicloridrata (ST2525);
 - v. 1,4-bis-[N-(γ,γ -dimetilallil)guanidino]-butano dimetansolfonato (ST2526).
6. Composti secondo la rivendicazione 1-5 come medicinali.
7. Composizioni farmaceutiche comprendenti almeno un composto delle rivendicazioni 1-5 in miscela con uno o più veicoli e/o eccipienti farmaceuticamente accettabili.
8. Composizione secondo la rivendicazione 7, in forma di compresse, capsule, rigide o molli, polveri, soluzioni, sospensioni, sciroppi, forme solide per preparazioni liquide

estemporanee, emulsioni, liposomiali, forme a cessione controllata del principio attivo, compresse rivestite con opportuni strati, polveri microincapsulate, complessi con ciclodestrine, forme deposito, ad esempio sottocute, come
iniezioni deposito o impianti.

9. Composizione secondo la rivendicazione 8, somministrabile per via orale o parenterale.
10. Uso dei composti della rivendicazione 1-5, per la preparazione di un medicamento ad attività ipoglicemizzante e ipolipidemizzante.
11. Uso dei composti della rivendicazione 1-5, per la preparazione di un medicamento per la profilassi ed il trattamento del diabete, in particolare del diabete di tipo 2 e delle sue complicanze, Sindrome X, varie forme di insulino-resistenza, delle iperlipidemie e dell'obesità.
12. Uso secondo la rivendicazione 10 o 11, in cui il composto è scelto nel gruppo consistente di:
 - i. N-(6-amminoesil)-N'-(γ,γ -dimetilallil)guanidina metansolfonata (ST2370);
 - ii. N-(4-amminobutil)-N'-(3-fenilpropil)guanidina (ST2521);
 - iii. N-(4-amminobutil)-N'-(4-fluorobenzil)guanidina dicloridrata (ST2524);
 - iv. N-allil-N'-(4-amminobutil)guanidina dicloridrata (ST2525);
 - v. 1,4-bis-[N-(γ,γ -dimetilallil)guanidino]-butano dimetansolfonato (ST2526);



vi. N-(4-amminobutil)-N'-(γ,γ -dimetilallil)guanidina metansolfonata
(ST2369);

vii. N-(γ,γ -dimetilallil)guanidina metansolfonata (ST2527).

SIGMA TAU
IND. FARM. RIUNITE S.p.A.
Viale Shakespeare, 47
00144 ROMA

Bernardelli

